

ANNEE 1975

N°

N° 56

Odile BILLARD

LES MENINGO-NEURO- BRUCELLOSES

(à propos d'une observation avec mise en évidence
du germe dans le liquide céphalo rachidien)

Thèse

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement

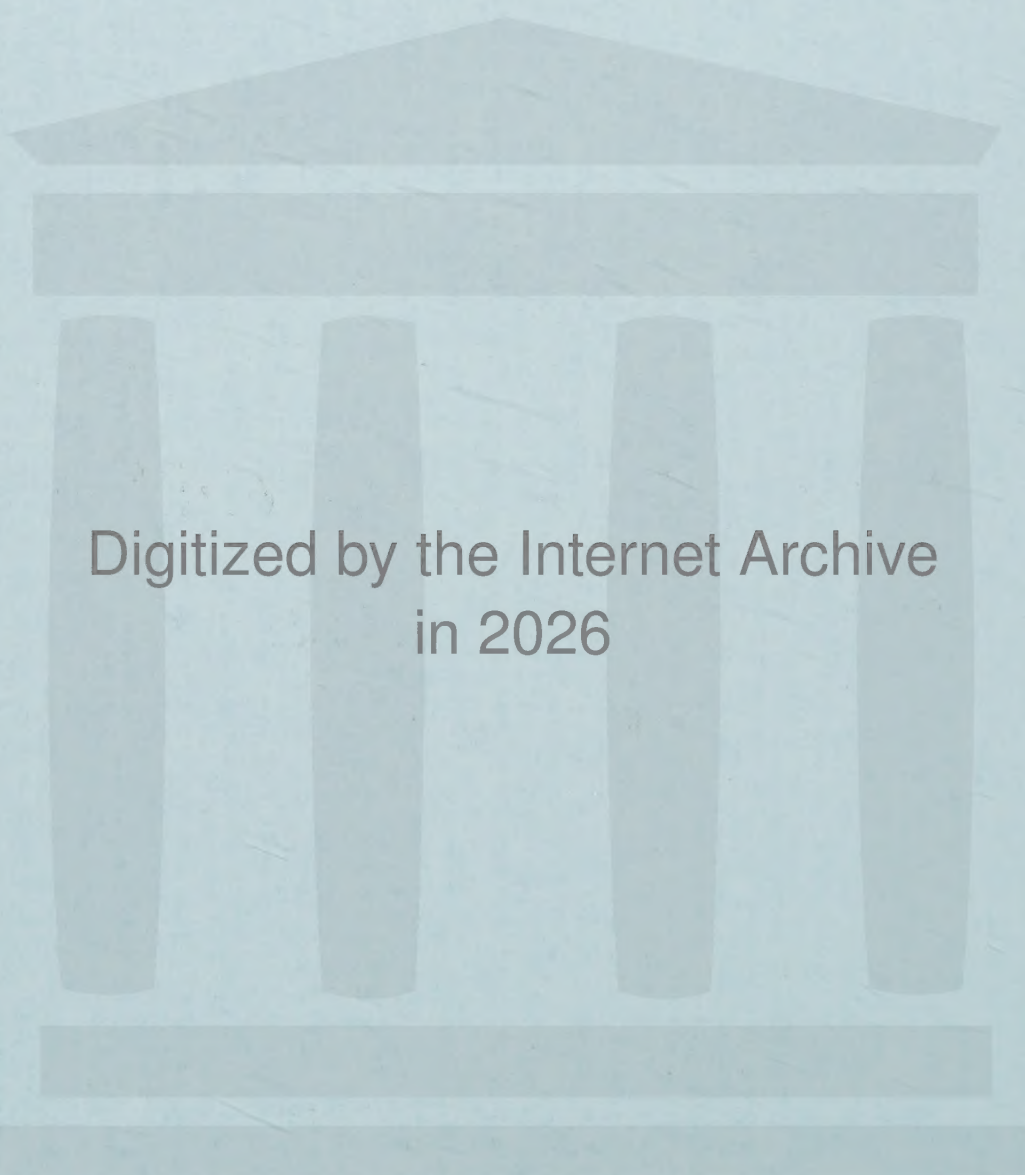
Le 25 Juin 1975

Président du Jury : Mr le Professeur Jean-Pierre MIZON

Juges

: Melle le Professeur Jeanne ORFILA

: Mr le Professeur Agrégé Francis GENTIL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545912_0016

ANNEE 1975

N°

Odile BILLARD

LES MENINGO-NEURO- BRUCELLOSES

(à propos d'une observation avec mise en évidence
du germe dans le liquide céphalo rachidien)

Thèse
pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
Le 25 Juin 1975

Président du Jury : Mr le Professeur Jean-Pierre MIZON
Juges : Melle le Professeur Jeanne ORFILA
: Mr le Professeur Agrégé Francis GENTIT

1911 1912

DE W. J. H. J. H. J. H.

LES MENINGO-NEURO- BRUCELLOSES

A propos d'un cas d'observation dans la ville de Leiden
et d'un cas de la ville de Rotterdam



Par le Dr. J. H. J. H. J. H.
Professeur de Médecine et de Chirurgie
à l'Université de Leiden

Imprimé à Leiden chez J. H. J. H. J. H.
Mise en vente le 15 Mars 1911

A mon Père

et ma Mère,

A toute ma famille,

A tous mes amis.

A Mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MIZON,

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service du Centre Hospitalier d'AMIENS,

Chevalier des Palmes Académiques.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre
sincère reconnaissance et de notre profond
respect.

A Mademoiselle le Professeur Jeanne ORFILA

Titulaire de la Chaire de Bactériologie - Virologie -
Immunologie générale.

Biologiste des Hôpitaux.

Nous avons eu la chance de bénéficier
de votre enseignement.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu
être de nos juges.

A Monsieur le Professeur Agrégé Francis GENTIT,

Médecin des Hôpitaux,

Maître de Conférence,

Agrégé de Médecine Interne.

Vous nous avez encouragé et guidé avec

beaucoup de bienveillance dans l'élaboration
de cette thèse.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre DENOEU,

Médecin Chef du Centre Gériatrique Saint-Charles.

La sympathie que vous avez bien voulu
nous témoigner comme vos encouragements
pendant un an passé à vos côtés, nous
ont été d'un réconfort précieux.
Soyez assuré de notre gratitude.

- P L A N G E N E R A L - ---

1. INTRODUCTION.

- OBSERVATION PERSONNELLE.

- ETUDE DE LA BRUCELLOSE.

* Bactériologie

- caractères des agents microbiens
- moyens de diagnostic biologique

* Physiopathogénie

- physiopathogénie de la maladie
- données anatomiques et corrélations physiopathologiques

* Etude clinique des brucelloses

- forme classique
 - . brucellose septicémique
 - . brucellose focalisée
 - . brucellose chronique
- manifestations neuroméningées
 - . méningo-encéphalite
 - . méningites
 - . atteintes myéloradiculaires
 - myélites
 - radiculonévrites
 - névrites
 - . rapport avec le stade évolutif de la brucellose

* Traitement des brucelloses.

- CONCLUSION.

I N T R O D U C T I O N

I) HISTORIQUE - GENERALITES.

a) Epidémiologie.

- La Brucellose ou fièvre de Malte est une maladie infectieuse dont l'histoire épidémiologique commence en 1859 avec MARSTON, médecin de la Marine Britannique, qui décrit une " maladie fébrile " à Malte.

- ZAMMIT découvre que les chèvres de cette île sont porteuses du même germe mis en évidence par BRUCE chez des sujets humains morts de la maladie de MARSTON.

- en 1911, CANTALOUBE, au cours d'une importante épidémie, montre que la maladie suit l'établissement des troupeaux.

- En 1920, à la suite des travaux de RIMBAUD et JANBON, un centre de recherche sur la fièvre ondulante est créé à MONTPELLIER.

Les écoles de MARSEILLE et de MONTPELLIER ont apporté une contribution importante à la connaissance clinique de la mélitococcie en particulier dans le domaine neurologique.

b) Bactériologie.

- Parallèlement à ces observations, en 1886, BRUCE découvre un germe chez l'homme : le micrococcus mélitensis ou Brucella mélitensis.

- en 1896, BANG met en évidence le germegram (-)

BRUCELLA ABORTUS dans les lochies de bovidés ayant eu des avortements à répétition. L'isolement et la culture du germe lui permet de reproduire la maladie par inoculation.

- En 1918, Alice EVANS signale les analogies biologiques et la similitude du Bacillus abortus de BANG et du micrococcus mélitensis responsable de la fièvre de Malte.

c) Sérologie.

Si un grand pas a été réalisé par les bactériologistes grâce à la mise en évidence du germe, il faut noter l'importance de la mise au point du sérodiagnostic en 1897 par WRIGHT.

En 1922, BURNET réalise l'intradermoréaction à la mélitine.

II) GENERALITES.

La fièvre de Malte, la fièvre ondulante, la Brucellose sont des vocables différents désignant la même entité morbide due au développement accidentel chez l'homme des germes, du germe brucella, agents pathogènes d'une maladie qui frappe essentiellement les ovins, les caprins, les bovins.

La brucellose est une zoonose dans le cycle de laquelle l'homme est introduit accidentellement par :

a) contamination alimentaire

en particulier par l'ingestion de lait et de fromages non cuits, et

plus rarement par la chair musculaire.

b) En fait, la contamination est essentiellement professionnelle, soit directement par voie cutanée, muqueuse, respiratoire, soit indirectement par les liquides pathologiques : les urines, les lochies.

Le polymorphisme clinique et les multiples modalités évolutives des brucelloses sont parfaitement explicables si on les considère sous l'angle physiopathologique et immunologique. L'extension viscérale des brucelloses constatée depuis plus de trente ans n'est pas le fait d'une modification du pouvoir pathogène des germes, mais d'une meilleure connaissance de la maladie.

Devant les multiples aspects de cette maladie, deux problèmes essentiels se posent :

- Le premier est la difficulté d'isolement du germe
- Le second est la difficulté particulière pour poser le diagnostic de la brucellose dans sa forme chronique.

III) LIMITES DU SUJET.

Dans ce travail, notre but est de faire une revue générale de la brucellose, à partir d'une observation très intéressante et très riche par sa symptomatologie neurologique, associant une méningo-encéphalite et une polyradiculonévrite.

Nous limiterons notre ouvrage à l'étude des manifestations neurologiques de la brucellose et nous éliminerons :

a) Le syndrome subjectif commun appelé par les auteurs Montpelliérains la " Patraquerie Brucellienne " . Il s'agit d'un état d'asthénie physique et psychique, de douleurs vagues, sueurs, état sub-fébrile contrastant avec une absence de signes objectifs. Cet état est commun aux brucelloses chroniques et à la plupart des syndromes méningo-encéphaliques chroniques.

b) Les syndromes neurologiques.épiphénomènes et complications d'une brucellose osseuse :

* les paraplégies spasmodiques par compression médullaire au cours des spondylodiscites brucelliennes.

* la sciatalgie tronculaire, conséquence d'une arthrite sacro iliaque.

O B S E R V A T I O N

Monsieur F..... Marc, âgé de 34 ans, ouvrier agricole, souffre depuis six mois de myalgies des membres inférieurs. Ces douleurs à type de crampes siègent au niveau des mollets, et évoluent par poussées alternant avec des épisodes de rémission. Elles s'accompagnent de paresthésies. Après quelques mois d'évolution, le malade présente une atteinte motrice de la loge antéro externe des jambes qui entraîne, à la marche, un steppage de plus en plus important.

On note une diminution de l'intensité des manifestations douloureuses hors de l'installation du déficit musculaire.

Cette symptomatologie fonctionnelle n'inquiète pas outre mesure le malade qui est par ailleurs un éthylique notoire et qui possède des antécédents de bacillose pulmonaire.

Ce n'est qu'après six mois d'évolution que Monsieur F..... consulte pour la première fois en raison d'une aggravation brutale de la symptomatologie motrice. Cette aggravation est telle que la marche est devenue en quelques jours impossible et que le malade est grabataire. C'est alors que l'hospitalisation est décidée.

L'examen clinique pratiqué alors le 10. 1. 73 montre une altération importante de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement et met en évidence une quadriparésie flasque. Aux membres inférieurs, le déficit moteur est total, et les réflexes ostéo-tendineux sont tous abolis.

La manoeuvre de Babinski est indifférente.

Il existe une amyotrophie très importante de même que des troubles trophiques cutanés avec une peau sèche et écailleuse.

Aux membres supérieurs, le déficit est global mais nettement moins important. Les réflexes ostéotendineux, stylo radiaux, stylo cubitiaux sont abolis, mais les réflexes tricipitaux et bicipitaux sont normaux.

Sur le plan sensitif, il faut noter l'existence d'une hyposthésie superficielle atteignant les membres inférieurs.

Enfin, en dehors des troubles sphinctériens à type d'incontinence, le reste de l'examen neurologique est strictement normal, et il n'existe en particulier aucun signe en faveur d'un syndrome méningé même discret.

Le reste de l'examen somatique est normal. Il n'existe en particulier pas d'hépatomégalie, mais on peut noter chez ce malade des signes d'imprégnation exogène : importante varicosité des pommettes, érythrose palmaire...

Sur le plan biologique, il faut remarquer une discrète anémie : globules rouges : 3 800 000, hémoglobine : 11,5, une hyperleucocytose, globules blancs : 10000 avec polynucléose à 85 %. La vitesse de sédimentation est à 35 / 78. La température est à 37°5.

Au total, le diagnostic qui semble s'imposer chez ce malade éthylique chronique est celui d'une polynévrite à forme marastique.

C'est alors que la rachicentèse réalisée de façon systématique ramène un liquide céphalorachidien contenant 5,2 g par litre d'albumine, 6,5 g par litre de chlorures et 0,61 g par litre de glucose. La cytologie révèle 270 éléments par mm³ dont 90 % de polynucléaires non altérés.

Un contrôle réalisé quelques jours plus tard montre la même albuminorachie mais une hypercytose à 670 éléments par mm³ dont 95 % de polynucléaires non altérés.

Quelques jours après l'admission du malade dans le service apparaissent des troubles psychiques importants réalisant une confusion mentale sévère avec désorientation temporo spatiale.

Ainsi se trouve réalisé un tableau neurologique associant une méningo-encéphalite et une neuropathie périphérique.

Dès lors, trois hypothèses diagnostiques sont évoquées d'emblée :

- une méningite bacillaire en dépit d'une intra dermo réaction négative malgré les antécédents de bacillose pulmonaire. En faveur de cette hypothèse, peuvent plaider les signes de souffrance basale retrouvés sur le tracé encéphalographique. Mais il faut remarquer que la radiographie thoracique ne met en évidence aucune image d'aspect évolutif et que le fond d'oeil ne permet pas d'observer de tubercules de Bouchut.

- une méningite mycotique en particulier à candidas est également évoquée. Celle-ci pouvant donner, surtout chez les sujets en mauvais état général, les mêmes manifestations neurologiques et psychiques que celles retrouvées chez notre malade. Mais les cultures en milieux spéciaux se sont révélées négatives.

- Enfin, l'hypothèse d'une neurobrucellose est émise en raison de la profession du sujet et de la période de myalgies ayant précédé l'installation du syndrome neurologique. Les antécédents de bacillose pulmonaire de notre malade représentaient également un argument lorsque l'on connaît la fréquence des brucelloses développées sur des terrains bacillaires.

Le diagnostic de mélitococcie peut être discuté devant la formule cytologique du liquide céphalorachidien qui montre une prédominance de polynucléaires et non de lymphocytes. Il faut remarquer toutefois que ceux-ci ne sont pas altérés.

Le diagnostic est confirmé par la biologie :

- le sérodiagnostic de WRIGHT est positif à 1/ 320e à trois reprises
- le taux d'agglutinines spécifiques dans le liquide céphalorachidien s'élève à 1/32e puis à 1/128e une semaine plus tard.
- et surtout la mise en culture du liquide céphalorachidien a permis de voir se développer en 10 jours une souche de Brucella mélitensis.

Dès lors, le diagnostic de neurobrucellose se traduisant par une encéphalo-méningo-radiculonévrite, ne faisait plus de doute, une thérapeutique associant les cyclines (2 g par jour), la strepto-

mycine (1 g par jour) et une corticothérapie à la dose de 40 mg de PREDNISONNE par jour fut mise en oeuvre par voie générale. Simultanément, des injections intrathécales d'antibiotiques furent réalisées de façon trihebdomadaire pendant le premier mois.

Sous l'influence du traitement, nous avons vu l'état clinique du malade s'améliorer progressivement. La récupération se fit selon une chronologie inverse à celle de l'extension. C'est ainsi que dans un premier temps, nous avons assisté à une disparition des troubles psychiques puis des troubles sphinctériens et enfin à une récupération motrice, d'abord au niveau des membres supérieurs puis des membres inférieurs.

Après trois mois d'évolution, le malade conservait encore une force segmentaire très faible au niveau des membres inférieurs, mais celle-ci semble surtout en rapport avec une amyotrophie considérable. Les réflexes ostéotendineux sont toujours abolis aux membres inférieurs. Les troubles psychiques ont totalement régressé.

L'examen paraclinique pratiqué alors mettait en évidence :

- un taux d'agglutinine sérique à 1/16e
- un taux d'agglutinine dans le liquide céphalo rachidien à 1/64e
- une albuminorachie à 0,52 g
- un nombre de 18 lymphocytes par mm³ dans le liquide céphalo rachidien.

Quant aux tracés électroencéphalographiques, ils s'étaient notablement améliorés et ne montraient plus de signe de souffrance basale.

I. B A C T E R I O L O G I E

La brucellose est une maladie infectieuse due à une bactérie, la Brucella, qui appartient à la famille des parvobactéries.

Nous étudierons successivement les caractéristiques de ces agents microbiens et des moyens de diagnostic biologique.

1) CARACTERISTIQUES DES AGENTS MICROBIENS.

Trois espèces essentielles constituent le genre brucella.

a) BRUCELLA MELITENSIS isolée par BRUCE, qui parasite la chèvre, la brebis et plus rarement la vache. C'est l'agent habituel de la brucellose humaine.

b) BRUCELLA BOVIS isolée par BANG, pathogène pour la vache et la jument, elle peut l'être également pour l'espèce humaine.

c) BRUCELLA ABORTUS SUIIS isolée par TRAUM, pathogène pour le porc, rarement en cause chez l'homme.

A) Caractères communs.

1. Morphologiquement les Brucella sont de petits cocci ou coccobacilles de 1 à 3 microns de long sur 0,4 à 0,8 micron de large, gram négatif.

Ces germes sont tous aérobies, mais Brucella Abortus a besoin au départ d'une atmosphère enrichie à 10% de CO₂.

2. La culture est lente. La température optimale

est 37° C. Les milieux de culture proposés par le comité des experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (4e rapport) permettent la croissance des brucella en 3 à 5 jours.

L'utilisation de sac vitellin d'oeuf de poule embryonné permet d'obtenir des colonies en 4 à 7 jours, même si l'ensemencement est pauvre en germe.

La résistance de ces germes est faible vis à vis de nombreux antibiotiques, BRUCELLA MELITENSIS étant la plus résistante.

3. Le pouvoir pathogène expérimental est net en particulier chez le cobaye.

Après un délai de 4 semaines pendant lesquelles apparaissent des arthrites et des adénopathies, l'inoculation entraîne le plus souvent la mort du cobaye.

Ce délai est fréquemment réduit s'il s'agit d'une BRUCELLA MELITENSIS.

Si la mort du cobaye n'est pas survenue après six semaines, l'animal est sacrifié. L'autopsie montre alors au niveau du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, des glandes sexuelles, et des poumons une dissémination de foyers granulomateux riches en brucella.

4. Caractère biochimique.

La brucella possède une uréase plus ou moins active selon l'espèce, une oxydase et une catalase.

L'attaque des glucides faible en culture est masquée par l'alcalinisation due à la dégradation des protéines. Le métabolisme glucidique de type oxydatif prédominant, ne peut être mis en évidence que par des études manométriques (production de gaz carbonique) ou en milieu de HUSH - LEIF - SON ou MEVAS. Les nitrates sont réduits en nitrites et parfois en azote. Il n'y a pas production d'indole, ni d'acéthyl-méthyl carbinol.

Le germe n'est pas hémolytique ni carbolytique dans les conditions ordinaires.

En résumé, les caractères biochimiques essentiels d'identification du germe brucella sont l'absence de fermentation des sucres et l'activité uréasique.

5. Structure chimique et antigénique.

La constitution chimique des brucella a été précisée par MILES et PIRIES (1939) qui ont isolé un antigène complet. Ce composé antigénique est toxique pour la souris et inhibé par l'agglutinine homologue. Il comprend lui-même divers constituants de nature phospholipidique (PL, P), polysidique (A), protéique (S), d'où sa dénomination antigène PLAPS (soluble spécifique substance).

Le germe ne produit pas d'exotoxine, mais comporte une endotoxine qui après lyse des corps microbiens permet d'obtenir dans le filtrat les principes actifs de la mélitine et de l'abortine.

La constitution antigénique fait l'objet de diverses hypothèses. La plus habituellement admise fait état de trois antigènes

appelés A, M, R, dont la proportion et la situation dans le corps bactérien différent avec les trois espèces de germe.

L'innoculation au lapin de suspensions de germes vivants (*Brucella mélitensis* ou *abortus*) et l'absorption des agglutinines hétérologues permettent d'obtenir des sérums monospécifiques anti-mélitensis et anti abortus (*Brucella suis* est indifférenciable de *Brucella Abortus*).

En conclusion, le pouvoir antigénique des brucella entraîne l'apparition :

- des anticorps avec antigénie croisée.
- d'une immunité spéciale dite de prémunition
- et d'un état d'allergie vis à vis de la mélitine.

B) Les caractères distinctifs permettant de distinguer les trois souches sont résumés dans le tableau suivant : (21) (4)

	<u>:éxigence</u>	<u>:Production</u>	<u>:croissance</u>	<u>en</u>	<u>:agglutination</u>	<u>:sensibilité</u>	<u>au</u>
	<u>:an CO2</u>	<u>: H2S</u>	<u>:présence</u>	<u>:par sérum</u>	<u>: phage</u>		
			<u>:d'inhibiteurs</u>	<u>:monospécifique</u>	<u>tibilissi</u>		
			<u>: thio-</u>	<u>: fuchs:</u>			
			<u>: nine</u>	<u>: ine</u>			
Brucella	:	:	+	:	:	:	:
mélitensis	:	-	:	-	:	+	:
Brucella	:	+	:	+	:	+	:
abortus	:	-	:	3 4 j	:	:	:
Brucella	:	-	:	+	:	+	:
suis	:	:	:	5 j	:	:	:

2) LES MOYENS DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.

Les incertitudes de la clinique, l'imprécision des données épidémiologiques rendent presque toujours nécessaire la recherche des signes biologiques. On peut schématiser trois étapes pour établir ce diagnostic biologique :

1) La première étape non spécifique qui n'a qu'une valeur d'orientation repose sur l'examen hématologique et la vitesse de sédimentation (56).

- La vitesse de sédimentation, examen non spécifique, qui permet d'affirmer chez un malade apyrétique la persistance d'un facteur inflammatoire dans l'intervalle de deux poussées thermiques. Le retour à la normale de cet examen au cours d'un traitement d'une brucellose connue est un bon argument de guérison. La vitesse de sédimentation est presque toujours élevée aux alentours de 50 à 60 à la première heure.

- l'examen hématologique dans la brucellose décèle deux anomalies :

.) une anémie discrète à 3 500 000 globules rouges généralement hypochrome

.) une leucocytose sensiblement normale mais où la formule met en évidence une tendance lymphomonocytaire. La neutropénie relative est sans doute un des éléments les plus caractéristiques. A l'inverse, une polynucléose nette peut être considérée comme un argument de valeur pour rejeter le diagnostic.

2) ~~La~~ deuxième étape est bactériologique et l'on cherche à isoler le germe. C'est la meilleure preuve que l'on puisse donner de la brucellose.

- Dans le plus grand nombre des cas, c'est l'hémoculture qui permet l'isolement du germe. Elle doit être faite en période fébrile et avant toute antibiothérapie spécifique, car celle ci réduit très rapidement la bactériémie. On peut utiliser les milieux courants d'hémoculture, mais on préfère actuellement les milieux type. CASTANEDA comportant une phase solide sur laquelle le germe se développe mieux. La faible vitalité des Brucella est un problème délicat. Il est rare que la pousse débute avant le troisième ou quatrième jour, et il est classique d'observer des développements retardés après dix et même quinze jours d'étuve.

On doit conserver la notion ancienne que dans la brucellose, une hémoculture ne doit être considérée comme négative que si elle demeure stérile après quinze jours d'étuve au minimum.

D'autre part, les contaminations de laboratoire sont fréquentes, pour les éviter il ne faut manipuler les cultures qu'avec les plus grandes précautions.

L'identification est assez facile et les techniques sont les mêmes que pour les souches isolées d'animaux. La négativité des hémocultures n'est pas un argument pour refuter le diagnostic de brucellose.

En dehors de l'hémoculture, on peut isoler le germe à partir de produits pathologiques tels que : le pus d'abcès osseux ou de ganglions.

- Depuis quelques années, on s'efforce d'augmenter la sensibilité des cultures et ceci par deux techniques différentes :

.) hémo-ovoculture, c'est à dire l'inoculation du sang du malade à l'oeuf embryonné. Cette technique délicate permet l'isolement du germe lorsqu'il n'est présent qu'en quantité minime de l'ordre d'une unité dans le sang. Mais les difficultés techniques réduisent beaucoup l'usage de cette méthode.

.) La culture de ganglion, proposée par l'école de MONTPELLIER. Cette méthode permet d'isoler des brucelles à partir de biopsies ganglionnaires de malades atteints de brucellose chronique et chez qui toutes les méthodes d'isolement avaient échoué. Il faut repérer une adénopathie (ce qui n'est pas constant) et faire une biopsie ganglionnaire chirurgicale.

En fait, à la période aigue, l'étude purement bactériologique des brucelloses est très limitée.

3) De l'étape immunologique comportant des tests cutanés et sériques, on ne peut tirer de conclusions que d'un ensemble de résultats.

- L'intradermo réaction à la mélitine est simple à réaliser.

On injecte un dixième de ml de filtrat de culture de brucella mélitensis dans le derme du malade. C'est la réaction de BURNETT analogue à la réaction de MANTOUX dans la tuberculose.

La réaction se positive après un délai de quinze jours au moins après le début de la maladie et peut persister pendant plusieurs années.

La réaction peut s'accroître, devenir phlycténulaire lorsqu'évolue un foyer viscéral ou chez les sujets soumis à des surinfections répétées.

Cette réaction permet d'affirmer le contact avec les brucelles, mais n'indique pas de façon précise la présence, l'importance ou l'évolutivité d'un foyer. Pris isolément, cet examen ne possède aucune valeur lorsqu'il est positif, car il peut ne représenter que la trace immunologique d'une brucellose ancienne ; mais lorsqu'il est négatif, il permet pratiquement d'exclure le diagnostic de fièvre de Malte.

- La séroagglutination de WRIGHT.

Le séro diagnostic de la fièvre de Malte est un examen facile, la manipulation des suspensions bactériennes tuées ne présentant aucun danger, et l'agglutination de lecture évidente se produit rapidement en quelques heures, et on peut accélérer son mécanisme par la centrifugation.

Trois difficultés d'importance inégale sont rencontrées hors de l'interprétation :

*) les agglutinines apparaissent franchement chez les malades à partir de la deuxième ou troisième semaine et augmentent jusqu'à atteindre des taux élevés 1/640, 1/1280, elles persistent longtemps après la guérison et leur décroissance ne s'annonce qu'après plusieurs mois, voire 1 à 2 ans.

D'autre part, on rencontre souvent des " phénomènes de "zone" ou de "prozone", c'est à dire que la suspension de brucelles est agglutinée par le sérum faiblement dilué jusqu'au 1/50e par exemple, elle n'est plus agglutinée pour les dilutions moyennes alors que l'agglutination reprend pour des fortes dilutions (1/800e par exemple) lorsque l'on regarde la rangée de tube d'agglutination, il y a donc une zone médiane non agglutinée encadrée par une zone où l'agglutination se produit normalement.

Ainsi on risquerait de méconnaître la positivité réelle, si l'on n'avait pas poussé suffisamment loin les dilutions de sérum. On peut diminuer ce phénomène en utilisant un milieu de dilution hypertonique.

*) La deuxième difficulté plus rare et seulement dans les brucelloses anciennes, évoluant depuis longtemps, c'est l'existence d'anticorps bloquants. Ces anticorps sériques sont capables de se fixer sur les brucelles au cours du sérodiagnostic et inhibent alors le phénomène d'agglutination. Dans ce cas là, la réaction est ^{faussement} négative.

Cependant, si on mélange un sérum de positivité connue, et un sérum qui contient des anticorps bloquants, on neutralise complètement la positivité du sérum de référence, ce qui démontrera l'existence des anticorps bloquants. C'est ce que l'on appellera le " Blocking test ".

On peut encore mettre en évidence ces anticorps bloquants par une variante du test de Coombs qui montre la présence de globulines humaines fixées sur les brucella bien qu'il n'y ait pas eu d'agglutination primaire.

On ajoutera la possibilité de communauté antigénique, en particulier avec Francisella Tularensis, vibrio cholerae, et plus rarement campylobacter foetus, Pasteurella multocida, yersinia entérocolitica; Des réactions positives : après infection par un de ces germes ou vaccinations anticholérique ou antitularémique (21) peuvent être observées. En fait des travaux récents rappellent la rareté de ces fausses réactions.

*) La dernière difficulté est mineure ; il faut savoir que l'intradermoréaction est susceptible de réactiver un séro diagnostique en l'absence de toute poussée nouvelle^{de} brucellose.

En tenant compte de tous ces éléments, la réaction est considérée comme douteuse à 1/40e, franchement positive à partir de 1/80e. L'étude dynamique des anticorps prélevés à quinze jours d'intervalle est recommandée dans la brucellose évolutive.

Une méthode paraît actuellement supérieure aux classiques méthodes d'agglutination : il s'agit d'une nouvelle préparation antigenique qui permet d'obtenir une sensibilité maximale des anticorps sériques antibrucellosiques par un procédé de fixation du complément (42, 27)

- La spécificité de la réaction de fixation du complément paraît supérieure à celle de la réaction d'agglutination : car cette réaction de fixation du complément permet de révéler des anticorps non révélés par l'agglutination.

Ces anticorps uniquement décelables en fixation du complément auraient été révélés par le test de Coombs puisque celui-ci révèle tout anticorps fixé à la surface d'une particule.

Mais la fixation du complément semble impliquer certains anticorps réagissant avec des antigènes internes de la bactérie ou solubles, ceux-ci peuvent ne pas être révélés par le test de Coombs ; Dans ces conditions, une défaillance du test de Coombs, là où la fixation du complément est positive est théoriquement envisageable.

- La sensibilité de la réaction de fixation du complément paraît au moins égale à celle de la réaction d'agglutination ; elle lui est supérieure si on prend en considération la nécessité de diluer au départ le sérum au 1/80e pour assurer une spécificité suffisante.

En l'absence d'une brucellose évolutive, la réaction de fixation du complément peut être positive aux dilutions inférieures au 1/10e.

D'autre part, l'éventualité d'une inhibition de la réaction par excès d'anticorps avec le sérum non dilué n'est pas exceptionnelle ; elle est très fréquente, pour ces raisons PILLOT J. et ses collègues (42) préconisent une dilution initiale du sérum au 1/10e pour le dépistage sérologique systématique de la brucellose en fixation du complément.

La fixation du complément doit être ajoutée au sérodiagnostic de WRIGHT particulièrement lorsque celui-ci est négatif et que les signes cliniques sont en faveur d'une brucellose.

- Le diagnostic sérologique peut également utiliser la technique d'immunofluorescence (28).

.) la technique d'immunofluorescence consiste à prendre une suspension de brucella d'une culture smooth d'une souche connue.

L'antigène fixé sur la lame du microscope est recouvert successivement d'une dilution du sérum à examiner, puis d'un immunsérum anti globuline de l'espèce animale correspondant^e conjugué à un sel de fluoresceine.

L'examen en éclairage ultraviolet conventionnel se traduira par une fluorescence membranaire des germes si la réaction est positive, ou une obscurité si la réaction est négative.

Une modalité technique particulière dite immuno-fluorescence adsorbée consiste à diluer le sérum contenant les anticorps brucelliques dans une suspension de brucella d'une espèce déterminée, brisées par les ultra-sons. Une adsorption sélective de certains anticorps d'espèces est ainsi obtenue permettant une identification précise. Cette modalité reste réservée à des cas particuliers surtout intéressante pour l'identification bactériologique d'espèce de brucella isolées d'un prélèvement.

- Les résultats donnés par cette méthode :

.) sont très sensibles

la dilution initiale 1/50 habituellement utilisée s'étend à un million.

.) cette méthode est reproductible

Les titres observés à des examens répétés d'un sérum conservé congelé pendant un an ne présentent pas de variations notables.

.) La spécificité est très supérieure à ce que l'on peut observer par les réactions classiques.

II. P H Y S I O P A T H O G E N I E

A) Physiopathologie.

1. La contamination se fait le plus souvent par voie directe dans certaines professions exposées telles que les vétérinaires, les bergers, les éleveurs, les ouvriers agricoles, les bouchers, les employés d'abattoir, les employés de laboratoire d'analyse. La maladie peut également se transmettre par voie cutanéo muqueuse au niveau des excoriations, c'est également une " maladie des mains sales". La contamination conjonctivale est exceptionnelle.

La pénétration du germe dans l'organisme peut se faire indirectement par la voie digestive : lors de l'ingestion de lait (la pasteurisation serait efficace : 2000 examens effectués à MONTPELLIER échelonnés sur un an , comportant une culture sur milieu sélectif et inoculation au cobaye) ; l'atteinte par absorption de fromage est plus controversée.

La contamination peut se faire à partir de tous les aliments souillés par le fumier et l'eau d'arrosage, lorsqu'ils sont consommés crus.

2. La pathogénie : le cycle brucellien (5) (54)

La brucellose humaine évolue en trois stades :

- le stade I correspond à la primo infection brucellienne : c'est la phase loco régionale
- lors du stade II, c'est la brucellose aiguë ou septicémique et la dissémination lymphatico hématogène
- le stade ultime est celui de la brucellose chronique ou phase focalisée.

- a) La phase d'invasion dure de 5 à 25 jours.

(mais cette phase est toujours d'une durée inférieure à un mois),

elle est caractérisée par le chancre d'inoculation et de son adénopathie satellite.

En fait, ces manifestations sont silencieuses aussi bien du point de vue clinique que biologique.

C'est la période d'incubation. Le germe se multiplie dans le ganglion primaire.

- b) La brucellose aiguë ou phase septicémique ou brucellose secondaire.

C'est donc environ un mois après l'inoculation du germe et après une période silencieuse que se situe le début apparent de la maladie.

A partir du ganglion primaire, les germes essaient par voie lymphatico-sanguine. Cette phase de primo-invasion septicémique trouve son expression clinique la plus classique dans " la fièvre ondulante". A ce stade la maladie peut évoluer de trois façons :

- la guérison avant toute focalisation du processus septicémique. L'intra dermo réaction à la mélitine sera le seul stigmate de la maladie.

- la convalescence trainante qui s'exprime cliniquement par un état d'asthénie intense avec ^{fébricule,} sueur pouvant persister plusieurs mois.

- l'apparition de foyers viscéraux conduisant à la brucellose chronique focalisée.

- c) La brucellose chronique ou phase focalisée
ou brucellose tertiaire.

Ce stade ultime de la brucellose est le fait d'un mécanisme d'autodéfense immunitaire dû à la présence des brucelles dans l'organisme.

" Le germe devient l'accessoire, l'essentiel étant constitué par la réactivité cellulaire " (54).

- la brucellose chronique possède deux aspects différents :

.) soit une atteinte focalisée avec synovites, ostéites, syndromes neuroméningés chroniques, génitaux, splénohépatiques.

.) soit le syndrome général de la brucellose chronique : il associe une asthénie physique et intellectuelle, de vagues douleurs, des sueurs, un état sub-fébrile, et des manifestations neurovégétatives diverses contrastant avec un état physique satisfaisant.

- Du point de vue biologique, l'évolution se fait également en trois phases :

.) Phase d'invasion silencieuse

- l'hémoculture est négative

- l'intra dermo réaction à la mélitine est négative ou faiblement positive en fin d'évolution fébrile

- la séro agglutination négative au début se positive après quinze jours d'évolution fébrile à des taux élevés.

- la vitesse de sédimentation est normale ou augmentée

- l'héogramme montre un taux erythrocytaire normal et une leucopénie avec lymphocytose relative.

Comportement général des épreuves biologiques
au cours de la maladie brucellienne.

	élévation V S	leucopénie lymphocytose	hémoculture	séro- aggl.	IDR M
incubation	normale	0	-	-	-
début	normale	+	+	-	-
	+	+	+	+	+
état	+	++	+	++	+
	+	++	+	+++	+
extinction	normale	+	-	++	++
	normale	0	-	+	++
hépatosplénique	++	+	-	+++	++
ostéo-articul	+	+	-	++	++
	normale	0	-	+	+++
	normale	0	-	-	+

- c) La phase d'adaptation ou brucellose aigue.

- L'hémoculture est positive
- L'intra dermo réaction à la mélitine est positive
- Le taux de séro agglutination est très élevée
- La vitesse de sédimentation est modérément augmentée
- la Numération formule est variable tendant vers la leucocytose

- d) la phase chronique.

- L'hémoculture est négative
- la séro agglutination est négative
- L'intradermo réaction à la Mélitine est très fortement positive.

En résumé et schématiquement :

<u>Brucellose aigue</u>	:	<u>Brucellose sub aigue</u>	:	<u>Brucellose chronique</u>
hémoculture +	:		:	
adénoculture +	:		:	
myéloculture +	:		:	
séro aggl. +	:	séro ag +	:	
(après 3 à 4	:		:	
semaines)	:	I.D. R. M +	:	I. D. R. M +
	:		:	

B) Données anatomiques et corrélations physiopathologiques.

Dès 1925, ROGER (51) pressent le rôle capital du facteur méningé dans le déterminisme des manifestations neurologiques. Cette opinion est corroborée par POUSSINES (43) qui écrit : " dans la plupart des cas non seulement la participation méningée est presque

constante, mais il m'est apparu que l'infection initiale dans l'espace sous arachnoïdien est à l'origine des lésions de l'axe nerveux central ou des racines, aussi l'épithète de ~~méningo~~ neuro brucellose conviendrait-elle mieux pour désigner ces manifestations".

Tous les éléments du système nerveux peuvent être affectés : encéphale, moelle, ~~racine~~, système nerveux périphérique, système nerveux sympathique (nous exclurons les localisations squelettiques à retentissement neurologique).

Le méningotropisme paraît évident et le grand nombre des méningites le prouve, et d'autre part la positivité de la ponction lombaire à la recherche du germe par la culture dans 50 % des cas (24-39).

La physiopathologie des neurobrucelloses sera donc centrée par l'atteinte méningée

- Les manifestations aiguës en phase de primo invasion .
L'atteinte des tissus nerveux semble être due à des toxines provenant des germes situés dans les espaces méningés.
Cet apport de toxine peut également se faire à distance par voie sanguine entraînant un syndrome malin de la brucellose.

- Les manifestations neurologiques de la brucellose chronique.

Le mécanisme d'atteinte est différent. Les travaux de ROGGER et POURSINES (51) ont montré que les manifestations neurologiques au cours de la brucellose chronique procèdent essentiellement d'un phénomène allergique.

La méningite chronique se traduit microscopiquement par une leptoméningite plus ou moins organisée, prédominant au niveau des vaisseaux et des racines. Cette méningite chronique à Brucella entretient un état d'allergie démontré par le taux élevé des agglutinines dans le liquide céphalo-rachidien. Ce taux est souvent supérieur à celui du sérum ou le séro diagnostic de WRIGHT est négatif.

Les cultures du liquide céphalo-rachidien peuvent dans certaines conditions de techniques particulières, permettre d'isoler la Brucella en cause.

Dans ces conditions, tout agent antigénique (que ce soit un germe vivant ou mort ou un simple produit antigénique) pourra, s'il est porté au contact des anticorps correspondants, même en très petites quantités, déclancher un conflit antigénique responsable de manifestations paroxystiques et de l'entretien de la méningite chronique.

Cette méningite chronique hyperalbumineuse peut s'organiser et être à l'origine de processus d'arachnoïdite localisée :

.) Au niveau de l'encéphale se traduisant par un syndrome d'hypertension intracrânienne pseudo tumorale ou par un syndrome cérébelleux.

.) Au niveau spinal, l'arachnoïdite simple, en virole est responsable d'un syndrome méningomyélo radiculaire.

Secondairement, l'arachnoïdite peut entretenir un état pathologique autonome alors que la méningite chronique s'est éteinte.

La physiopathologie de la neurobrucellose est donc centrée par l'atteinte méningée.

Toutefois, ce mécanisme ne semble pas être unique puisque à propos de quatre observations, ROGER et POURSINES (51) décrivent des lésions méningées prédominantes associées à des lésions de périvascularite et d'endartérite, et même à de petits anévrysmes.

- Les lésions histopathologiques.

1) L'inflammation méningée constitue l'élément principal.

La leptoméningite comporte des caractères propres :

a) elle est de nature sub aigue constituée de nappe de cellules rondes (lymphocytes, histio monocytes, rares plasmocytes). Mais on peut rencontrer des éosinophiles.

La leptoméningite peut évoluer vers la guérison complète ainsi que le laissent supposer les évolutions cliniques favorables avec retour à l'état normal du liquide céphalo rachidien. Mais elle possède également un potentiel d'évolution productive et sclérosante remarquable pouvant être à l'origine d'un colmatage des espaces sous arachnoïdiens qui donnent selon la localisation :

- une obstruction de la fosse postérieure avec hydrocéphalie et hypertension intra crânienne

- une arachnoïdite spinale entraînant une paraplégie, ou un kyste arachnoïdien, ou des plaques corticales responsables de signes focalisés d'expression déficitaire ou irritative.

L'édification scléreuse se voit surtout dans les formes chroniques ayant longtemps trainé.

b) la leptoméningite présente une topographie diffuse, mais à l'examen anatomique, elle est électivement cérébro spinale.

c) elle peut comporter également de petits abcès.

- 2) Les vaisseaux.

- L'adventice des vaisseaux est atteint au prorata de la méningite

- La paroi propre est aussi le siège fréquent d'altérations et l'endothélium peut proliférer déterminant un rétrécissement de la lumière.

L'altération des petits vaisseaux joue un rôle certain en modifiant le régime circulatoire du parenchyme sous jacent, mais histologiquement cela n'apparaît pas nettement.

- 3) La souffrance parenchymateuse.

a) les racines sont partiellement démyélinisées ainsi que les zones périphériques de la moelle. La couche marginale du cortex ou des autres parties de l'encéphale est épaissie par la prolifération des cellules et des fibres névrogliques.

Les phénomènes radiculaires si fréquents, moteurs ou sensitifs spinaux (paraparésie flasque, algies) ou crâniens (prépondérance lésionnelle de la 8ème paire cochléaire) dépendant de cette altération en partie secondaire à l'arachnoïdite.

b) La réaction inflammatoire du parenchyme nerveux n'affecte pratiquement pas la substance grise.

c) par contre, les troubles métaboliques (dégénérescence ou nécrose) peuvent être particulièrement graves. Ils se traduisent cliniquement par des syndromes aigus encéphalitiques dont l'évolution est souvent fatale.

C'est donc à partir d'une altération méningée primitive et par des mécanismes pathologiques complexes où le facteur allergique joue un rôle important que le tissu nerveux est lésé et que se crée la méningo neurobrucellose.

III. C L I N I Q U E.

I) La maladie générale revue rapidement ainsi que des différents complications.

(16) (30 bis) (31) (36) (55) (60).

Les brucelloses se caractérisent par : leur répartition géographique, la diversité de leurs aspects cliniques, leurs problèmes évolutifs avec les risques de rechutes, d'apparition de localisations viscérales, voire la constitution du tableau particulier de brucellose chronique.

On envisagera la maladie sous ses différentes formes :
septicémiques, focalisées, brucellose chronique.

A) Les brucelloses septicémiques.

1. La forme la plus commune est représentée par la fièvre sudoro-algique.

- où la fièvre est le signe le plus constant, typiquement ondulante mais tous les types peuvent être retrouvés, remittente, pseudopalustre, en plateau.

- les sueurs en gègles nocturnes abondantes sont associées à des douleurs mobiles, fugaces de siège imprécis, musculaires, osseuses, articulaires.

- A l'examen clinique :

.) l'état général est bien conservé, il n'existe pas de troubles digestifs

la tachycardie est en rapport avec la fièvre

.) Les seuls signes retrouvés seront une hépatomégalie discrète, des polyadénopathies superficielles, une discrète splénomégalie très évocatrice de septicémie en climat fébrile.

- Devant ce syndrome septicémique, deux arguments doivent faire évoquer la brucellose :

.) tout d'abord, l'anamnèse : la notion de séjour en pays d'endémie, l'ingestion de lait cru, de fromage frais de chèvre ou de brebis et la notion de profession exposée : ruraux, vétérinaire, laborantin, employés des abattoirs.

.) Ensuite, l'hémodiagnostic évocateur avec leucopénie et granulopénie.

Mais le diagnostic ne pourra, en fait, être affirmé que par le séro diagnostic et l'hémoculture.

-L'évolution se fait :

.) soit vers la régression puis la disparition des signes avec toujours la menace de rechute.

.) soit en l'absence de traitement, elle se fera vers l'apparition d'une détermination viscérale entrant dans le cadre des brucelloses focalisées.

.) ou bien, cette évolution aboutira à une convalescence trainante avec asthénie pouvant durer plusieurs mois et très invalidante sur le plan professionnel.

2. D'autres formes de brucelloses aiguës.

telles que les formes suraiguës, actuellement exceptionnelles, ou les formes pseudotyphoïdiques, ou encore les formes frustres et inapparentes.

Ces formes sont fréquentes en zone d'endémie et sont souvent cause de complications ultérieures car le diagnostic n'est pas posé.

3. La brucellose sub aigue polyviscérale maligne,

survient avec prédilection sur les terrains délabés, par exemple chez les diabétiques ou les sujets âgés. Son installation est souvent insidieuse. Elle prend l'aspect d'une forme aigue frustre puis évolue vers une altération massive de l'état général avec foyers métastatiques multiples.

L'atteinte polyviscérale se traduit surtout par une atteinte rénale (avec oligurie, protéinurie, hématurie microscopique et hyperazotémie) et une atteinte cardiaque (avec endocardite).

L'évolution de cette forme rare est ~~péjorative~~, elle entraîne la mort dans un tableau d'insuffisance rénale et de défaillance cardiaque.

La brucellose sub aigue polyviscérale s'intègre à la fois dans la brucellose septicémique par la présence de brucelles dans le sang, et dans les brucelloses focalisées par l'atteinte métastatique multiple.

B. Les brucelloses focalisées, sont liées à :

- l'évolution de foyers bactériens autonomes

Ces formes posent des problèmes diagnostiques et pronostiques, car, d'une part, elles orientent vers une pathologie d'organe par leur aspect inaugural, et d'autre part, chaque métastase aura sa gravité propre.

Les localisations les plus caractéristiques sont : ostéo-articulaires, neurologiques et génitales.

1. Les formes ostéoarticulaires dont les localisations les plus fréquentes sont sacro iliaques et vertébrales.

- L'atteinte de l'articulation sacro iliaque est classique, et le plus souvent unilatérale. Elle se manifeste par des douleurs unilatérales localisées à l'interligne articulaire avec parfois irradiation sciatique homolatérale. La radiographie montre un flou de l'interligne articulaire avec déminéralisation péri articulaire.

- L'atteinte vertébrale le plus souvent localisée aux lombes peut en fait réaliser des spondylodiscites à tous les étages du rachis. Elles se traduisent cliniquement par une douleur locale ou par des signes de souffrance radiculaire. L'examen montre une contraction des muscles para vertébraux, avec rigidité segmentaire et limitation fonctionnelle. L'atteinte vertébrale se manifeste radiologiquement après un retard de trois à cinq semaines sur la clinique par un pincement discal, associé à une érosion marginale du corps vertébral. L'ostéophytose est précoce et parfois importante.

L'évolution est en règle favorable après un traitement médical et quelques précautions orthopédiques. La guérison survient au bout de deux à six mois, laissant peu ou pas de séquelles.

Les autres articulations sont rarement atteintes.

2. Les formes neurologiques.

Ces localisations moins fréquentes, mais très polymorphes seront revues en détail dans le chapitre suivant :

Schématiquement, nous citerons :

- Le syndrome myéloradiculaire. L'atteinte radiculaire est la plus fréquente et peut être responsable d'une paraplégie flasque mais inégale et asymétrique. Parfois, on retrouve une note médullaire avec une manoeuvre de Babinski positive.

- Les manifestations encéphaliques évoluent soit sur un mode paroxystique réalisant des syndromes focaux divers, ou sur un mode chronique se traduisant par des troubles psychiques à type d'apathie ou par une atteinte des nerfs crâniens et en particulier de la huitième paire.

- L'atteinte méningée est constante et le plus souvent latente. Le liquide céphalo rachidien est le siège d'une réaction cellulaire lymphocytaire et d'une augmentation parallèle du taux d'albumine.

3. Les localisations génitales.

La localisation la plus fréquente est l'orchépididymite. Souvent unilatérale, très douloureuse, elle évolue favorablement sans séquelles en une dizaine de jours.

L'atteinte des glandes mammaires est exceptionnelle.

4. Les autres localisations sont rares et moins caractéristiques.

- L'atteinte hépatique peut être latente, ou patente avec sub ictère et perturbation des épreuves fonctionnelles. *h46*

- L'atteinte pleuro pulmonaire simule l'atteinte tuberculeuse.

- La localisation endocardique entre dans le cadre de la brucellose polyviscérale maligne.

C. La brucellose chronique.

Elle paraît souvent autonome car elle se dévoile très longtemps après un épisode aigu.

Il s'agit essentiellement d'une asthénie souvent intense

véritable "patraquerie brucellienne" qui peut résumer toute la maladie et constituer un problème social non négligeable. Elle s'accompagne parfois de localisations somatique :

- habituellement, il s'agit de foyers quiescents : soit osseux, véritable carie vertébrale entourée de formations calcifiées, soit articulaires telle que l'hydarthrose du genou. Il peut s'agir de foyer encéphalique, médullaire ou encore méningé sous forme d'arachnoïdite pseudokystique.

- Parfois, ce sont des syndromes parabrucelliens focalisés ou systématisés de type allergique : manifestation ophtalmologiques (iritis, iridocyclite), pulmonaires à type d'infiltrats labiles avec éosinophilie cutanées (érythème noueux ou eczéma) articulaires (poussées de rhumatisme inflammatoire).

II) Développement des complications neuroméningées.

A. La méningo encéphalite.

C'est le syndrome encéphalo méningé de la neuroméningococcie de ROGER ou syndrome méningo encéphalitique de RIMBAUD et JAMBON (47).

La survenue de ce syndrome est classiquement tardive plusieurs mois, voire plusieurs années après la fin de l'évolution d'une fièvre sudoroalgique. Deux éléments prédominent : les phénomènes paroxystiques, et le syndrome clinique permanent (16).

1. les phénomènes paroxystiques. Ce sont des paresthésies des membres supérieurs, de la face, de la langue, des parésies des mêmes territoires, des poussées dysarthriques ou aphasiques, des migraines ou amauroses, des tremblements, des hémichorées. Leur durée étant de quelques minutes à quelques heures.

Des hémiplégies transitoires ont été signalées.

Les phénomènes sont parfois isolés, mais parfois s'accompagnent d'éléments cliniques tels que : élévation thermique, céphalées, diffuses, vomissements, bouffées délirantes.

Le substratum pathogénique paraît résider dans le spasme vasculaire, bien que celui-ci n'ait pu être démontré expérimentalement.

2. Le syndrome clinique permanent est essentiellement caractérisé par un état psychique particulier associant une asthénie psychique, des troubles mnésiques, un certain degré d'euphorie. Cet état chronique est émaillé de phénomènes paroxystiques et en particulier de bouffées délirantes.

L'atteinte de la huitième paire crânienne prédominant sur la branche cochléaire est assez fréquente.

Presque toutes les expressions cliniques de la neurologie classique peuvent s'observer au cours de la méliococcie : syndrome encéphalitique analogue à la maladie de VON ECONOMO Cruchet, atteinte oculaire, chorée fébrile, acrodynie.

- Dans ces tableaux composites, il n'existe pas de note méningée clinique évidente sauf peut-être les vomissements, mais la ponction lombaire montre toujours le syndrome biologique : hypercytose, hyperalbuminorachie.

- De rares vérifications anatomiques ont permis de confirmer les hypothèses émises par l'école de MARSEILLE : l'atteinte est essentiellement méningée : il s'agit d'une arachnoïdite avec infiltration histio-monocytaire, reliquat de la méningite restée latente. L'irritation nerveuse directe commande aux spasmes vasculaires qui sont la base du processus pathogénique.

B. Les méningites (13).

- Il existe des méningites vraies, s'extériorisant par un syndrome clinique fonctionnel et physique net. Leur évolution est sub aigue. Dans le liquide céphalo rachidien, on note une lymphocytose élevée, une forte albuminorachie et le germe peut y être mis en évidence.

Ces états méningés existent à l'état pur, mais ils sont plus fréquemment associés à des lésions encéphaliques ou myéloradicaire.

- L'atteinte méningée est parfois cliniquement latente et seule la ponction lombaire pratiquée à l'occasion de troubles cérébraux ou méningo radiculaires vient la révéler.

C. Les atteintes myélo radiculaires.

- Myélites (51)

1. les myélites aiguës précoces.

La myélite mélitococcique revêt exceptionnellement la forme d'une paraplégie flasque qui devient complète en quelques jours avec abolition des réflexes ostéotendineux, rétention des urines, incontinence des matières, escarres sacrées profondes.

2. Les Myélites sub aiguës tardives surviennent au cours de la convalescence chez des malades asthéniques.

Elles révèlent trois aspects anatomocliniques principaux :

- la myélite pure dont les signes cliniques et l'évolution indiquent l'atteinte de l'axe spinale. Cette myélite se traduit par une paraplégie spasmodique avec une réaction minime du liquide céphalo rachidien.

- les méningomyélites sont plus fréquentes que les myélites pures en raison du méningotropisme des germes.

L'atteinte méningée spinale se traduit par des symptômes cliniques plus ou moins nets selon l'étage :

- * la forme dorsolombaire donne une paraplégie spasmodique
- * la forme cervicale se traduit par une quadriplégie.

Ces atteintes ont un début tardif par rapport à l'infection initiale.

3. Les formes à type de compression médullaire.

- cliniquement, elles débutent par des rachialgies, des douleurs en ceinture d'allure radiculaire, puis progressivement en quelques semaines ou quelques mois apparaît le tableau de paraplégie spasmodique avec troubles sphinctériens, réflexes de défense, anesthésie à limite fixe.

Dans ces formes, la dissociation albumino cytologique est nette, de même que le blocage à la manoeuvre de Queckenstedt. L'étude radiologique montre un arrêt franc de la colonne de produit opaque.

- Ces formes à type de compression médullaire se caractérisent du point de vue anatomique par un feutrage arachnoïdien avec une inflammation très importante de la leptoméninge.

- Les radiculonévrites.

- Radiculonévrite lombaire.

* la période de début est tardive par rapport à l'infection initiale et cet épisode nerveux correspond à une atteinte diffuse de la leptoméninge.

* La période d'état se traduit soit par une paraplégie flasque avec hypotonie, ou plus souvent une simple paraparésie. (les réactions électriques montrent une hypoexcitabilité). Il n'y a pas de troubles sphinctériens importants, parfois de la dysurie et de la constipation.

Les réflexes tendineux rotuliens, achilléens sont abolis.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité superficielle sauf parfois une hypoesthésie dans la zone radiculaire.

Par contre, la pression des masses musculaires et l'étirement des sciatiques est douloureuse à la manoeuvre de Lasègue.

Malgré la possibilité d'association sensitive, jamais le syndrome douloureux n'occupe une place importante. On note parfois une amyotrophie d'ensemble des membres inférieurs plus accusée à la racine d'un membre, mais cette atrophie reste aussi discrète. Le rachis lombaire est indolore et souple dans les divers mouvements.

Le tableau peut évoquer un syndrome de Guillain et Barré, mais celui-ci est éliminé par l'étude du liquide céphalo rachidien qui montre de façon constante une hypercytose (à 200/ mm³) et une hyperalbuminorachie (2 à 3 g en moyenne). De toute façon, si un doute subsistait le sérodiagnostic de WRIGHT signe l'affection.

* Lors de la phase de régression, la récupération peut être complète, mais en général il persiste des séquelles. Il faut noter la gravité particulière de la leptoméningite spinale précédée par une méningite diffuse initiale qui se termine souvent par une méningo-encéphalite focale.

- Les formes avec participation médullaire en raison de leur pathologie supposée, leur étiologie générale, leur mode évolutif, tout cet ensemble les situe dans le même cadre général que les méningo-radiculonévrites les mieux caractérisées.

- Les névrites périphériques.

1. Les polynévrites se présentent sous différentes formes :

les formes sensitive motrices les plus fréquentes

les formes motrices, les formes sensibles et les psycho-

polynévrites

L'atteinte souvent globale des deux membres inférieurs rapproche beaucoup les polynévrites des radiculonévrites. Dans la plupart des observations publiées, il manque l'examen du liquide céphalo rachidien et il y a lieu dans bien des cas de supposer que la ponction lombaire aurait pu déceler une réaction méningée.

Il est des faits cependant où la prédominance nette des troubles aux extrémités non seulement inférieures mais supérieures plaide en faveur de leur origine polynévritique.

2. les névrites localisées touchent surtout les membres supérieurs. L'atteinte du nerf circonflexe est très fréquente mais on a décrit quelques cas d'atteinte radiale, et de névrite bilatérale des nerfs cubitaux. Ces névrites évoluent en trois phases : une période douloureuse initiale, puis une période de faiblesse musculaire avec atrophie et hypoexcitabilité électrique et enfin une période de récupération souvent prolongée et incomplète laissant des séquelles. Celles-ci sont plus fréquemment motrices que sensitives.

La névrite du membre inférieur la plus caractéristique de la brucellose est la sciatique qui se caractérise par l'apparition d'algie correspondant souvent à une complication tardive de la fièvre ondulante, et dont l'évolution est trainante (trois mois environ). Cette sciatique provoque une douleur très importante sur tout le trajet du nerf. Cette algie s'accompagne d'une légère atrophie des muscles du membre malade, d'un déficit moteur léger, d'une diminution du réflexe achilléen avec conservation du rotulien.

Le liquide céphalo rachidien est le plus souvent normal.

En fait, il n'existe aucun caractère particulier de la sciatique, car les algies sciatiques de la brucellose ressemblent aux sciatiques essentielles ou rhumatismales, et il n'est pas toujours possible de rapporter à la mélitococcie les douleurs présentées par ces

malades (à sérologie négative, intradermoréaction plus souvent fidèle) on évoque le diagnostic sur les caractères de cette sciatalgie qui serait plus particulièrement tardive, tenace et douloureuse.

D. Corrélation neurologique selon le stade de la maladie.

1. Au début de la brucellose, les atteintes neurologiques sont rares et ne s'observent qu'en milieu endémique.

Elles peuvent prendre l'aspect d'un délire aigu sans atteinte méningée associée, d'une "encéphalobrucellose" souvent mortelle, d'un syndrome pseudotumoral ou encore d'une dépression psychasthénique qui peut précéder l'apparition des signes infectieux.

2. Pendant la période d'état, les atteintes nerveuses apparaissent comme des complications qu'il s'agisse encore d'un délire aigu. d'évolution plus prolongée, de spasmes cérébraux, de méningomyélite.

Le plus souvent on observe à cette période une méningite infraclinique.

3. C'est au cours de la Brucellose chronique que s'observe les manifestations les plus caractéristiques de la neurobrucellose.

Le pronostic est souvent plus réservé, entraînant la mort.

C'est chez un sujet convalescent ou même guéri qu'apparaissent soudain: les symptômes d'atteintes nerveuses : spasmes vasculaires très souvent, troubles psychiques, myélites sub aiguës, sciatiques.

L'atteinte de la huitième paire est caractéristique à cette époque de la maladie.

4. Dans les formes ultratardives individualisées par ROGER et POURSINES, on retrouve les épilepsies et psychopathies observées plusieurs années après une brucellose typique.

IV. TRAITEMENT {34} (52) (50) (11) (17) (19)
(25) (36) (40)

I) LES MEDICAMENTS.

A. Les médicaments du germe

ANTIBIOTHERAPIE

1. Streptomycine.

- in vitro la streptomycine est bactéricide
- in vivo, elle n'a d'action ^{qu'}associée à la sulfadiazine, ou à la sulfaméthyle diazine.

2. Chloramphénicol et tetracycline

- ont des actions comparables
- actifs per os, ils peuvent être administrés par voie intramusculaire ou endoveineuse dans les cas d'intolérance digestive et lors des formes comateuses de la typhose mélitococcique.

3. Les résultats sont variables avec d'autres anti-biotiques tels que :

Novobiocine, oléandomycine, Hexacycline.

4. Les associations chlora^mphénicol, tétracycline et tétracycline oléandomycine sont très efficaces, mais seraient à écarter devant le risque non négligeable d'incidents ou d'accidents cutané - muqueux, intestinaux, sanguins.

La notion que l'utilisation d'un antibiotique isolé est préférable (21) (Comité d'expert O M S 1957) est un peu contestée actuellement.

B. Médicaments du terrain.

1. Antigénothérapie est réalisée par :

- la mélitine administrable par voie buccale, intradermique ou sous cutanée

- les vaccins microbiens tués :

STOCK vaccin polyvalent, autovaccin en injection sous cutanée: le vaccin antimélitensis du C R F O est administrable par voie endoveineuse (vaccin mixte à partir de plusieurs souches de brucella mélitensis, brucella abortus, brucella suis, contenant trois milliards de germes tués par la chaleur au millilitre.

- l'antigène 116 du C R F O de MONTPELLIER

- les endoprotéines extraites par le broyage de corps microbiens (relativement dangereuses).

2. Antibiothérapie associée à l'antigénothérapie

est la synergie thérapeutique rationnelle dans les états chroniques pour certains auteurs. Le rôle de cette vaccinothérapie pyrétogène intraveineuse, suivant la technique de JAMBON, est actuellement réduite (cf article ci dessous).

3. Corticothérapie, préconisée par certains auteurs

dans les états aigus est à rejeter selon BERTRAND (11) (aspects actuels du traitement antibiotique de la brucellose - MEDECINE d'Afrique noire 1974, 21 (6)) car elle favoriserait les rechutes, et n'est indiquée que dans les neurobrucelloses.

II } CONDUITE DU TRAITEMENT (11)

1. les tétracyclines constituent la base du traitement.

Elles doivent être données à la dose de 2,25 à 3 g par jours, répartis

en trois prises.

La posologie journalière efficace initiale doit être maintenue jusqu'à la fin de la cure dont la durée varie suivant la forme clinique.

- Quatre à six semaines au cours de la brucellose aigue commune à plusieurs mois en présence de foyers bactériens neuroméningés.

Utilisées seules les tétracyclines sont susceptibles de déterminer la guérison mais BERTRAND a montré une diminution très nette des rechutes dans le groupe ayant bénéficié de l'antibiothérapie associée

Rechute 15 % avec tétracycline seul

Rechute 3,7 % avec association tétracycline + streptomycine.

On utilise de préférence la streptomycine (dont l'action est essentiellement extra cellulaire) à la dose de 1 g par jour par voie intra musculaire durant trois à quatre semaines (cette pratique permet de prévenir toute atteinte de la huitième paire des nerfs crâniens et de couvrir la phase septicémique initiale.

BERTRAND (11) " Aspect actuel du traitement brucellose " souligne une association qui lui paraît intéressante à développer : celle des tétracycline et de l'ampicilline car l'ampicilline augmente les quantités intra cellulaires de tétracycline et serait plus active dans la brucellose tardive, mais qui n'a par contre aucune synergie d'action avec cette dernière vis à vis de la brucellose. Actuellement des expérimentations sont en cours.

La streptomycine qui a pour avantage de potentialiser l'effet de la tétracycline sur les lésions interstitielles, mais qui par contre diminue la pénétration intra cellulaire de l'antibiotique primordial.

Deux les antibiotiques employés par voie générale sont sans

efficacité sur les gîtes enclos et leur utilisation locale est très souhaitable.

injection intrarachidienne de sulfate de streptomycine
suppression du foyer par intervention chirurgicale (cure
neurochirurgicale d'un pseudokyste arachnoïdien, etc..)

2. L'antigénothérapie.

Autrefois classique adjuvant du traitement de la brucellose chronique utilisant le vaccin anti brucellien de l'unité de recherche sur les brucelloses de Montpellier est actuellement peu utilisée par le Centre de recherche lui-même.

Cette antigénothérapie comporte des risques, et exige des précautions.

Elle est contre indiquée chez le sujet âgé ou atteint d'une tare : diabète, affections cardio-vasculaire, hépatique ou rénale. Par contre, on n'a pas observé d'accident avec la pyrothérapie : l'antigène utilisé est le gonocoque fabriqué par l'Institut Pasteur, quatre milliards de germes par ml.

3. La corticothérapie, n'est actuellement utilisée au centre de la fièvre ondulante de Montpellier que dans les formes polyviscérales malignes et dans les focalisations telles que les splénohépatites et les neurobrucelloses.

La corticothérapie par voie générale : deltacortisone à la dose de trente à quarante mg par jour durant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Elle peut être associée à l'injection intrarachidienne d'hydrocortison (vingt mg par injection durant la période où la streptomycine locale est utilisée.

- C O N C L U S I O N - ---

Dans cet ouvrage, notre but a été de faire une revue générale de cette maladie infectieuse qu'est la brucellose et en particulier de ses complications neurologiques.

Le point de départ de ce travail a été une observation particulièrement intéressante et complète par sa richesse symptomatique, notre malade présentait en effet simultanément une méningo-encéphalite et une polyradiculonévrite. Cette association est assez peu fréquente et il est classique d'admettre un mécanisme physio-pathologique différent pour chacune de ces neurobrucelloses, l'une étant liée au germe lui-même, alors que l'autre dépend de la toxine brucellienne ; et par ailleurs, par sa pathologie associée, la malade avait présenté l'année précédent sa mélitococcie une bacilliose pulmonaire sévère. Nous nous souviendrons à ce propos, comme l'avait déjà signalé WAREMBOURG, le rapport assez fréquent entre ces deux affections et le rôle favorisant de chacune des affections vis à vis de l'autre.

Un autre point intéressant a été la mise en évidence du germe dans le liquide céphalo rachidien (le germe semble retrouvé environ dans 50 % des cas lorsqu'il est cherché systématiquement)

- 24 - 39 -.

Le dernier point intéressant a été la régression spectaculaire de la symptomatologie particulièrement sévère après traitement et rééducation.

Nous concluerons sur la fréquence relative des cas de neurobrucellose observés en milieu hospitalier, car il existe des

formes inapparentes et un traitement même bien conduit n'exclut pas les complications neurologiques. Ces complications peuvent atteindre tous les étages du nevrax.

La méningo-encéphalite brucellienne peut survenir à n'importe quel stade de l'évolution. Elle peut inaugurer la mélitococcie et représente alors l'encéphalo-brucellose de diagnostic difficile ou, au contraire, survenir tardivement au cours d'une brucellose déjà connue voire guérie. C'est alors la neurobrucellose, complication qui se présente cliniquement sous deux formes :

- la forme aiguë qui correspond à un état confuso onirique aigu fébrile, parfois véritable délire. CANTALOUBE la décrit dans ses travaux comme " la confusion mentale et le délire onirique de la fièvre de Malte".

Plus rarement, cette forme est dominée par des signes neurologiques en foyer soit de type déficitaire, soit de type irritatif.

- La forme chronique se traduit, le plus souvent, par des hémiparésies survenant brutalement par crise durant quelques heures. Ces troubles peuvent s'accompagner ici encore de crises comitiales BRAVAIS JACKSONIENNES.

Quelque soit le type de lésion encéphalique et son évolution, elle s'accompagne toujours d'une réaction méningée. C'est celle-ci qui permet le diagnostic étiologique.

Les myélites sont assez exceptionnelles et lorsqu'elles existent, elles sont rarement isolées et évoluent le plus souvent dans un contexte de méningo-encéphalite ou spondylite mélitococcique. La

traduction clinique peut être variable, car en dehors de la paraplégie spasmodique, on peut observer une atteinte motrice de type flasque liée à une myélite aiguë transverse.

Les polyradiculonévrites sont les complications neurologiques les plus fréquentes de la brucellose, mais elles ont rarement une symptomatologie clinique aussi bruyante que chez notre malade. L'évolution s'effectue progressivement après une période d'invasion marquée par des troubles sensitifs à type de paresthésie et de myalgies, survient la phase d'état. Celle-ci comprend une atteinte motrice rapidement extensive touchant les quatre membres et prédominant au niveau des segments proximaux. Il s'agit de quadriparésie périphérique donc flasque avec abolition des réflexes ostéotendineux. Il n'existe pas de signe d'irritation pyramidale et la manoeuvre de Babinski s'effectue en flexion.

Sur le plan trophique, il faut noter l'existence d'une amyotrophie rapide et importante.

Enfin, les troubles sphinctériens sont habituellement absents mais peuvent néanmoins être observés dans certaines formes graves prenant alors un type marastique. Il s'agit alors d'incontinence sphinctérienne.

Cette quadriparésie flasque avec myalgie et troubles trophiques importants peut évoquer un syndrome de GUILLAIN - BARRE, d'autant qu'il existe fréquemment, comme nous allons le voir, une ébauche de dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo rachidien.

Enfin, il faut noter que très souvent les polyradiculonévrites mélitococciques s'accompagnent de troubles psychiques rappelant le syndrome de KORSAKOFF.

La méningite brucellienne représente le mécanisme physiopathologique essentiel des neurobrucelloses. Elle fait le lien entre les manifestations encéphaliques médullaires et périphériques.

C'est POURSINES qui a établi " qu'il n'existe pas de détermination nerveuse de la brucellose sans que le liquide céphalo rachidien ne montre une réaction méningée"

La méningite brucellienne doit être recherchée de façon systématique, car le plus souvent elle reste purement biologique.

La rachicentèse est donc un geste fondamental au cours de toute brucellose. Elle permet de retirer le plus souvent un liquide clair ou xanthochronique, siège d'une réaction cellulaire d'intensité variable (de quelques dizaines à quelques centaines d'éléments). Les éléments cellulaires sont habituellement constitués par 80 % de lymphocytes, mais au début de l'évolution, on peut observer, comme dans notre cas, un assez grand nombre de polynucléaires non altérés. Ceux-ci feront place ultérieurement aux lymphocytes.

L'albuminorachie est très augmentée, et surtout elle est indépendante de l'intensité de la réaction cellulaire. IL n'est donc pas rare de constater transitoirement une ébauche de dissociation albumino cytologique.

A ce propos, nous rappellerons que le liquide céphalo-

rachidien de notre malade contenait 270 éléments polynucléaires par mm³ et une albumine à 5,20 g par litre lors de la première rachicentèse. Quelques jours plus tard, la cytologie était constituée par 720 lymphocytes par mm³ et l'albuminorachie était diminuée à 3,19 g par litre.

Enfin, il est fréquent d'observer une hypochlorurachie et une hypoglycorachie.

Ces méningites brucelliennes peuvent évoluer de façon isolée mais le plus souvent, elles entrent dans le cadre soit d'une méningo-encéphalite, soit d'une méningo-polyradiculonévrite.

On conçoit les difficultés diagnostiques qu'elles peuvent poser en raison de leurs caractères biologiques et l'on peut évoquer soit une méningite bacillaire, soit une méningite purulente décapitée. Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence des agglutinines brucelliennes dans le liquide céphalorachidien. Cette mise en évidence est d'autant plus intéressante que dans les formes chroniques, elle est très souvent positive, alors que le sérodiagnostic de WRIGHT s'est négativé.

On peut aussi essayer de mettre en évidence le germe en cause en mettant en culture du liquide céphalo-rachidien sur milieu de CISTANEDA. Cette recherche est rarement positive et le diagnostic ne doit pas être éliminé sur la vue d'une culture négative.

Par ailleurs, l'incubation in vitro peut être longue et la réponse définitive ne peut être donnée avant deux ou trois semaines de culture.

Sur le plan pronostic, il faut insister sur le fait que ces méningites brucelliennes purement biologiques ou qu'elles aient une traduction clinique, sont des leptoméningites, avec réactions inflammatoires importantes. Leur évolution même traitée se fait encore souvent vers une arachnoïdite et par conséquent vers des phénomènes de blocage, soit au niveau de la base, soit au niveau de la moelle. Ce risque peut justifier la mise en oeuvre d'une corticothérapie bien qu'elle n'ait jamais fait la preuve de son efficacité réelle dans la prévention des blocages méningés.

Au total, il apparaît que porter le diagnostic de neurobrucellose est souvent difficile en raison du polymorphisme clinique et des nombreux diagnostics différentiels qui peuvent être soulevés. Pour évoquer le diagnostic, il faut s'aider de la notion de contagion possible et surtout de la recherche des autres signes généraux de brucellose.

En fait, il est bien rare d'observer les complications neurologiques au cours de la poussée septicémique de la méfitococcie. En effet, les neurobrucelloses sont soit primaires et inaugurent la maladie ou au contraire très tardives, témoins de la persistance d'une évolutivité de l'infection initiale, soit d'une réinfection secondaire.

Ces difficultés diagnostiques imposent par conséquent de pratiquer devant tout syndrome neurologique ne faisant pas sa preuve, des examens complémentaires tels que le sérodiagnostic de WRIGHT et surtout la ponction lombaire qui permet la recherche dans le liquide céphalo rachidien des agglutinines et de la brucella.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALAJOUANINE Th. , CASTAIGNE P., CAMBIER J., GREMY F.

Brucellose à forme méningée pure, guérie après une évolution de dix huit mois

Bull. Soc. Hôp. PARIS 1958, 761 - 764

- 2 - ARROYO et AUBERT L.

Brucellose à début psychique

Corse Médit. Méd. 1972, 18, 206

- 3 - AUDURIER A., MAUPAS F., RENOUX G.

Brucelloses humaines et animales

Médecin de campagne 1971, 3

- 4 - AZELE FERRON

Professeurs et Maîtres de Conférence de Microbiologie
Médicale

Alger, Amiens, Anger, Besançon, Brest ...

Chap. X 128, III

- 5 - BASTIN R.

Maladies infectieuses

Collection MC

- 6 - BASTIN R, CHARMOT G., VILDE J. L.

Maladies infectieuses et parasitaires

Rev. Prat. 1972, XXII, 27, 3625 - 3660

7 - BAYON N.

Données nouvelles sur la brucellose

GM France 1969, 76, 4

8 - BERTOY

Généralités sur la brucellose

J. Med. Lyon 1967, 1130.

9 - BERTRAND A.

La brucellose, un diagnostic de plus en plus fréquent

Médecin de campagne 1971, 6, 14 - 15

10 - BERTRAND A., JANBON J.

Aspect actuel du traitement antibiotique de la brucellose

Méd. Afrique Noire 1974, 21, 449 - 457

11 - BERTRAND A.

Le traitement antibiotique de la brucellose

Nouv. Pres. Méd. 1974, 3, 33, 2060

12 - BERTRAND J. L.

La brucellose humaine

J. Méd. Lyon 1967, 48, 1130, 1525 - 1532

13 - BERTRAND A., JANBON J. et JOURDAN

Méningite chronique brucellienne, expression isolée de
la maladie, étude clinique et biologique.

Rev. Méd. 1972, 13, 40, 2605 - 2613.

- 14 - BETHENOD M., NIVELON J. L., ROUCHON A., RAVEAU J.

Fièvre de Malte à forme méningée pure chez un nourrisson
Pédiatrie 1966, XXI, 5, 606 - 608

- 15 - BISSON M.

Brucelloses
Rev. Méd. 1969, 10

- 16 - BLANC F. , NOSNY Y.

Clinique de la Brucellose
Rev. Méd. 1971, 17, 1013 - 1042

- 17 - BLARD J. M.

Brucellose humaine
Formes cliniques, diagnostic, traitement
Science médicale pratique.
G. M. France 1969, 76, 28, 15

- 18 - BOURGEOIS M. , TIGONOL

Neurobrucellose, troubles mentaux et comitialité
Rev. Neurologique 1971, 124, 303 - 309.

- 19 - CALAMY G, CAPRON F.

La brucellose généralités - examens paracliniques et les
formes localisées
La brucellose chronique - traitement de la brucellose
Feuillets Prat. (PARIS) 1972, 37, 8-9, 7-32

- 20 - GAMBIER J. Traitement de la brucellose .

Rev. Méd. Thérapeutique
1974, 29, 277 - 283

21 - Comité Mixte FAO/OMS d'Experts de la brucellose

quatrième rapport

OMS série de rapport tech 1964 - 289.

22 - CORDONNIER D.

Neurobrucellose

Vie Méd. 1968, 49, 275 - 280

23 - DEUREUX J., LANDRIEU R., GUFFROY M.

Atrophie musculaire neurogène brucellosique

J. Sc. Médicales de Lille 1966, 84, 9-10, 439-442

24 - EYSETTE M., MONIER P., WOERHRLE R., AIMARD, TRILLET M.

Les neurobrucelloses, formes cliniques et problèmes diagnostiques. A propos de 7 observations.

Lyon Médical 1970, 224, 36, 525 - 536

25 - FARISSE P., FAURE F.

Traitement de la brucellose

Rev^e Med. 1971, 17, 1047-1049

26 - FINCHAM MD., SAHS A. L.

Protéan manifestations of nervous system brucellosis

Case histories of a wide variety of clinical forms

JAMA 184, 4, 269- 275

27 - FOLIGUET JM., JANOT C., DUREUX J. B., CANTON PH., LAVERGNE D.

La réaction de fixation du complément dans le diagnostic de la brucellose chez l'homme

Ann. Med. Nancy 1971 , X.

28 - FRIBOURG A., BLANC

Diagnostic sérologique de la brucellose par la technique
de l'immunofluorescence

Pres. Méd. 1970, 78, 6

29 - FROTTIER, BRUCELLOC J.

La brucellose

Rev. Med. 1968, 9, 19, 1267

30 - MALTIER M., PUEL J., JUAN R., SUC Ch., MOATTI N., LARENG M. B.

Diagnostic sérologique de la brucellose humaine

Revue C H R Toulouse 1970, 12

30 bis - GHANASSIA

Brucelloses formes cliniques, diagnostic et traitement

Feuillet Prat. 1971, 10, 37

31 - GLIKMANAS M.

Brucellose

Question médecine écrit supplément de la vie médicale

Décembre 1970 (11).

32 - GORCHON - RICARD

Les méningo encéphalites mélitococciques tardives d'allu-
re primitive

Thèse médecine Toulouse 1960 , 99

33 - GUEROT C.

Brucelloses

Rev. de l'infirmière 1967, 17, 6.

34 - GUILBERT J.

Traitement de la brucellose

Bulletin thérapeutique CM 1970, 92, 26, 5891-5894

35 - JANBON M. , BERTRAND A.

Problème de la brucellose chronique

Montpellier Médical 1957, LII, 1.

36 - LATARJET

Brucelloses - signes diagnostic - traitement

Internat spécia 1969, 11

37 - MELNIOTTE P., SENAULT R.

Diagnostic des brucelloses par la recherche des anticorps
et de l'allergie.

Patho. Bio. Sem. Hôp. Fiche tech n° 1 1956

38 - OLMER J., GABRIEL B., LUCIANI J. M.

A propos des méningo-encéphalites brucelloses

Marseille Méd. 1968, 3

39 - PEDRO-PONS A., FOZ M., CODINA A., REY C.

Les neurobrucelloses étude de 41 cas

Cahier de Médecine (europa médica) 1972, 13, 11-12, 855-862

40 - PIETTE F.

BRUCelloses, signes, diagnostic et traitement

Suppl. vie médicale Mai 1973

41 - PILET ch., VIGNY M.

La fièvre de Malte en 1971

C. Médical 1971, 93, 10

42 - PILLOT J., KOUYOUMDJIAN S., GRANGEON L.

Sérodiagnostic de la brucellose humaine

Nouv. Pres. Méd. 1975, 4, 2, 105-108

43 - POURSINES Y.

La brucellose

Marseille Méd. 1952, 6, 89

44 - RAYBAUD A.

Note sur l'aspect actuel des neurobrucelloses, fréquence
des manifestations psychosomatiques

Lyon Méd. 1970, 36, 537-540.

45 - RENOUX.

Tunis symposium sur les brucelloses.

Méd. Mondiale 1969, 31

46 - RENOUX G., RENOUX M., NOURRAIN

Brucelloses à "brucella abortus" chez l'homme en France

Sem. Hôp. Paris 1970, 46, 29, 2015 - 2023

47 - RIMBAUD L., JANBON M.

Syndrome méningo encéphalique

J. Méd. Franc. 1939, 25, 87

48 - RISER M., GERAUD J., RASCOL A., ABES.

Les méningo-encéphalites mélitococciques tardives
cliniquement primitives.

Rev. Neuro 1961, 104, 5, 408

49 - ROGER H., POURSINES Y.

Les formes psychotiques des méningo-neurobrucelloses.

ANN. Méd. Psychol. 1951, 109, 2, 145, 1969.

50 - ROGER H., POURSINES Y.

Les méningo encéphalites brucelloses .

Etude clinique

Contribution expérimentale.

Méd. Trop. 1951, 2, 217-232.

51 - ROGER H., POURSINES Y.

Les méningo-neurobrucelloses.

I Vol. Paris 1938, MASSON et cie Edit.

52 - RYKNER

Aspects cliniques et traitement de la brucellose.

Concours Méd. 1968, 90, 6, 1127 - 1134.

53 - SAHADEVAN MG. et AL .

Méningomyélitis due to brucellosis

Brit. Méd. 1968, 4, 432-433.

54 - SIMORRE D.

Thèse Médecine

Contribution à l'étude des méningo neurobrucelloses.

Montpellier 1968 - 201

55 - TANNE G.

Le praticien devant la brucellose.

C M L Vol. 49, 1, 1973.

56 - VINCENT M. P.

Diagnostic biologique en clinique humaine.

J. Méd. Lyon 1967, 1130, 1535.

57 - VOELCKEL J., TROTOBAS J.

Brucellose bactériologique et épidémiologique.

Diagnostic de laboratoire.

Rev. Méd. 1971, 17, 1043-1046.

58 - WAREMBOURG H., NIQUET G., DUCLOUX G.

Les brucelloses. Aspects actuels

A propos de dix observations récentes.

Lille Méd. 1964, 10, 938 - 946.

59 - WAREMBOURG H., VOISIN C., FURON D., WATTEL F., CARON J. C.,

TONNEL A.

Neuropathies périphériques aiguës associées à une brucellose. A propos de deux observations.

Lille Méd. 1969, 14, 5, 536-539.

60 - ZRIBI A.

Traitement de la brucellose.

Méd. Int. 1970, 5, 10, 773-779.

61 - WAROT, PETIT H., LEFEVRE J.

Les méningites mélitococciques (à propos de 3 observations)

Lille Méd. 1964, 9, 8.

